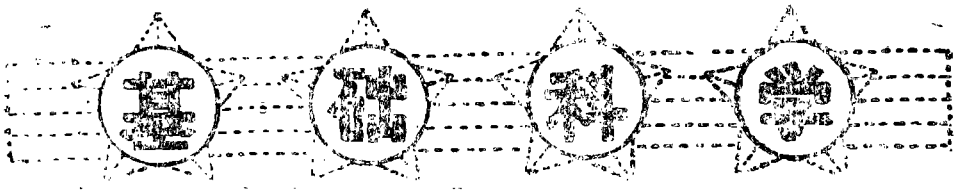
DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.01.020



D-葡糖二酸-1，4-内酯的合成

训练部化学教研组

D—葡糖二酸—1.4—内酯（Ⅰ）（D—Glucaro—1.4—lactone或D—Glucosacharo—1.4—lactone)对β葡糖苷酸酶（β-Glucuronidase）有强烈竞争性抑制作用[1-5]。A. J. Carr从小白鼠实验中观察到Ⅰ能使S. 37, Ehrlich；2146肿瘤消退[6]，E. Boyland推荐Ⅰ为膀胱癌的防治药物[7-8]关于Ⅰ能降低氨基糖苷类抗生素对肾器官损害的付作用，最近亦有不少报导[9-13]。

据现有资料，Ⅰ的合成方法，大多是先用硝酸氧化葡萄糖或淀粉以制备D-葡糖二酸[14]（Ⅱ）或D-葡糖二酸酸式钾盐[15-20]（Ⅲ）然后从Ⅱ或Ⅲ以制备Ⅰ[21 22 24 25]，但亦有不经分离出Ⅱ而直接从硝酸氧化葡萄糖液以制备Ⅰ的报导[27]。不论那一种合成方法，其最终步骤都是通过Ⅱ的内酯化而获得Ⅰ。但由于Ⅱ内酯化可产生两种异构体，即Ⅰ和D-葡糖二酸-3，6-内酯（Ⅳ），在溶液中Ⅱ和Ⅰ、Ⅳ三者处于平衡状态[28]，所以通常蒸发Ⅱ的溶液所得到固体物质实为Ⅰ和Ⅳ的混合物，而且Ⅳ所占比例较高[17 26 23]。因此以往合成方法的改进，大都侧重于Ⅰ、Ⅳ两种异构体的分离和提高Ⅰ的产率两方面。F. Smith[22]使用丙酮、德国专利[29]使用异丙醇以分离Ⅰ、Ⅳ两种异构体；R. J. Bose[24]采用加热回流Ⅱ的溶液方法提高Ⅰ的产量；英国专利[26]采用加热回流Ⅱ的浓缩液的方法以抑制Ⅳ的生成，从而获得Ⅰ的单独结晶；日本专利[21]用硫酸作触媒，加热回流Ⅱ的溶液以增加Ⅰ的产量，亦从而获得Ⅰ的单独结晶。但在前此的合成方法中，对改善Ⅰ的结晶条件，缩短结晶时间，则均未予以足够的注意。除日本专利外，几乎在所有合成方法中要获得Ⅰ的结晶都需要使用晶种，并且要放置很长时间，有的放置长达四周之久[24]，短的也要放置五至八天[25 26 27]。由此可见结晶析出的困难。我们按R. J. Bose方法进行的实验，由于手边没有现成的Ⅰ的结晶，未加晶种，放置了二个月以上才析出结晶；我们按日本专利[21]方法进行的实验，最后所得Ⅱ的回流浓缩液在浓硫酸干燥器中放置一个月以上亦未能获得结晶，只是在用异丙醇—水共沸物处理后才获得结晶。因此，我们在合成中对改善Ⅰ的结晶条件进行了尝试，通过实验，我们发现：适当控制Ⅱ的浓缩液的浓度(80—110%　克/毫升)，并在待结晶的浓缩液中加入适量异丙醇（约为浓缩液体积的5—10%），则无须使用晶种，在15—25℃室温下放置1--2天即可获得Ⅰ的结晶。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

实　验

在合成Ⅰ的程序上，我们采用两步法。第一步，用硝酸氧化葡萄糖以制备Ⅲ；第二步，以Ⅲ为原料制备Ⅰ。我们认为两步法较之英国专利[27]直接从硝酸氧化葡萄糖溶液制备Ⅰ的一步法为佳。因为在硝酸氧化葡萄糖的反应过程中，除了生成Ⅱ外，难以避免许多副反应的发生，溶液中产物成份较为复杂，无论对Ⅱ的内酯化或对Ⅰ的结晶都会产生不利影响。事实上，我们用一步法进行了多次试验，均未能获得预期结果。我们认为此法的重现性不佳，与溶液中成份复杂有关。采用两步法，使较易获得的D—葡糖二酸酸式钾盐从其它杂质中分离出来，则可使第二步制备Ⅰ的反应单纯化，避免许多干扰性的副作用，对Ⅱ的内酯化和Ⅰ的结晶都是有利的。

D—葡糖二酸氢钾的制备，基本上是按照美国专利[19]方法进行。该专利所获得产率可达66.9%，较之其它方法为高。不过在我们所做的多次实验中，只有个别实验的产率达到65.3%而大多数实验的产率在40—55%范围。产品纯度可达90—97%（碱量法测定）。

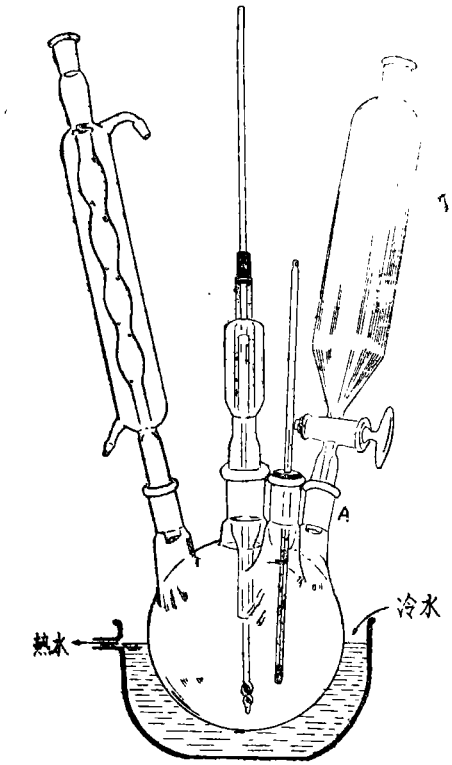
D—葡糖二酸—1.4—内酯的制备，基本上是根据日本专利[21]方法。该专利方法所获得总产率可达80%，较之其它方法的产率要高很多。该专利强调要用很纯的D—葡糖二酸，我们在合成中参照英国专利[26]改用D—葡糖二酸氢钾溶液通过阳离子交换树脂而获的D—葡糖二酸溶液，效果亦佳。此外，我们在待结晶的浓缩液中加入适量异丙醇改进了D—葡糖二酸—1.4—内酯的结晶件条。在多次实验中，有少数实验的产率可达80—90%，多数实验的产率为62—80%。产品纯度均可达98—99.3%（水解后碱量法测定）。

一、D—葡糖二酸氢钾的制备

材料：

葡萄糖（化学纯，含结晶水，）
硝　酸（65—68%，优级纯、）
氨　水）28%，化学纯、）
亚硝酸钠（化学纯）
50%氢氧化钾溶液。

取葡萄糖99克纳入盛有40毫升水(45℃)的锥形烧瓶中，调成糊状，冷至室温，加入氨水7毫升，搅匀，加塞，室温下放置16—20小时。量取硝酸（65—68%）130毫升，倾入四口园底烧瓶中（装置如图一）。加热水浴，并开始搅拌，使瓶内温度慢慢上升，待温度稳定在60—63℃，从瓶口A投入亚硝酸



?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

钠1克，迅即装上筒形分液漏斗，此时瓶内有大量棕色NO_2气体发生。将已准备好的葡萄糖溶液倾入筒形分液漏斗中，慢慢拧开分液漏斗活塞，使葡萄糖溶液慢慢流入瓶内。此时应十分注意关、启电炉及调节水浴中冷、热水进出流量，使瓶内反应液温度严格地控制在63—65℃范围，30—40分钟内将全部葡萄糖液加完，并保持63—65℃温度，继续加热1小时，冷却至室温，加入50%KOH溶液，将瓶内反应液的PH值调至11（用广范PH试纸测定，大约需用50%KOH溶液200毫升）。重新加热水浴，使瓶内反应液温度上升达75—80℃，并保持此温度1/2小时。停止加热，冷却至室温，反应液呈棕红色。从瓶口A用虹吸管移出全部反应液，加硝酸（65—68%），使反应液的PH值降至3.5—3.9（用间隔为0.4PH单位的2.7—4.7精密PH试纸测定。大约用去硝酸34毫升）。即有大量结晶折出。室温下放置24小时，减压过滤，用冷水约200毫升分次淋洗结晶，除尽颜色，，充分抽干。结晶置红外灯下烘干，色洁白，称重52克。产率42%；纯度：94%（碱量法测定）。

一共做了362次实验，大多数实验产率在40—55%范围，个别实验的产率可达65.3%。产品纯度在90—97%范围。

二、D-葡糖二酸-1.4-内酯的制备

材料：

D-葡萄糖二酸氢钾　（自制。（纯度：90—97%）

732型阳离子交换树脂（国产）

浓硫酸　（分析级）

异丙醇　（化学纯，重蒸馏）

乙　醚　（化学纯）

取D-葡糖二酸氢钾220克溶于约7升40℃水中，保持此温度，将溶液通过约600毫升（湿体积）732型阳离子交换树脂（H^+型）以除去K^+，用广范PH试纸检查交换柱流出液，当流出液呈显盐酸性时开始收集。待全部溶液交换完毕后，用40℃水通过交换柱，洗出柱中存流溶液，当洗出液不呈酸性时停止收集。将全部收集液于40℃下减压蒸馏，待溶液浓缩至约300毫升时，取出样品，用碱量法测得溶液中D-葡糖二酸含量为60.4%（克/毫升）（当溶液中D-葡糖二酸含量达50—60%即可）。停止蒸馏。量得此浓缩液体积为310毫升，加入6毫升浓硫酸（按浓缩液体积加2%浓硫酸），将此浓缩液在水浴上加热回流2小时，水浴温度保持在90—95℃。回流后溶液呈棕色。将回流后的浓缩液于40℃下再度减压蒸馏，蒸出约1/3体积的水份。量得蒸出的水为97毫升。此浓缩液体积约为213毫升（310－97＝213），浓度（按D-葡糖二酸计）约为88%（克/毫升）将此浓缩液倾入烧杯内，用15—20毫升异丙醇荡洗蒸馏瓶，一并倾入烧杯中，室温（24℃）下放置，1—2天折出结晶，第三天滤取结晶，减压过滤，母液留作第二次结晶用。用少量异丙醇淋洗结晶，并充分抽干，再用乙醚约20毫升淋洗结晶，充分抽干，将结晶放在红外灯下烘干。产品色洁白，称重138克。将母液于40℃下减压蒸馏，浓缩至粘稠状，倾入烧杯内，用少量异丙醇荡洗蒸馏瓶，一并倾入烧杯中，放置，得结晶13克。总产率为91%。产品纯度为98.7%（水解后碱量法测定）。产品熔点：91—94℃；$[\alpha]_D^{25}$：＋41.7（水溶液，C＝1.2/100）；PH：1.7—2.0（$C=\frac{1.2}{100}$）

一共进行了16次实验，少数实验所获得产率可达80—90%，多数实验的产率为62—

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

80%。产品纯度在98—99.3%范围。

小　结

1、本合成方法为改善D-葡糖二酸-1.4-内酯的结晶条件提供了有效措施，缩短了结晶时间。在待结晶的浓缩液中加入5—10%（毫升/毫升）的异丙醇，于室温15—25℃情况下，通常只需要1—2天即可获得结晶，无须另加晶种。

2、待结晶的浓缩液浓度（以D-葡糖-酸含量计）以80—110%（克/毫升）为宜（从回流溶液的体积和测得的百分浓度以及减压蒸馏后浓缩液的体积计算而得）。过稀时，结晶不易析出；过浓时，母液太稠不易过滤。甚至全部固化。

3、用较易制备的D-葡糖二酸氢钾经过阳离子交换树脂而获得D-葡糖二酸溶液代替日本专利[21]中所用的纯D-葡糖二酸，获得满意结果，最高产率可达91%，产品纯度可达98—99.3%，而合成方法却较简便。

4，本合成方法，少数实验的产率可达80—90%，而多数实验的产率为62—80%，产率不稳定，波动幅度大，有待进一步探讨和改善。

参考文献

1、G. A. Levoy: Biochem. J. 52, 464, 1952

2、G. A. Levoy and J. T. Worgan: Biochem. J. 59, 451—3, 1955

3、C. A. Marsh: Biochem. J. 59, 375—82, 1955

4、E. Boyland, J. H. Davies, and K. Williams: Biochem. J. 72, 28 P, 1959

5、Akio Kiyomoto, Shoichi Harigaya, Satoshi Ohshima, and Takashi Morita: Biochem, Pharmacol. 12、105—12, 1963

6、A. J. Carr: Nature 198 (4885), 1104—5, 1963

7、E. Boyland, and D. C. Williams: Biochem. J. 64, 578—82, 1956

8、E. Boyland, D. M. Wallace, and D. C. Williams: Brit. J Cancer 11, 578—89, 1957

9、Ger. Offen. 2 437 144 (CL,A 61K), 13 Feb. 1975
Japan, Appl. 73 85 84 601 Aug. 1973; 19 pp.
cf. C. A. 83, 72179b, 1975

10、Japan, Kokai 75 29 725 (CL.Co 7 HC,A61K),25、Mar. 1975 Appl, 73 80 853 23 Jul. 1973 6 pp.
cf. C. A. 83, 97855 g. 1975

11、Furruno, Koji; Matsubara, shuzo; Aunio;
Suzuki, Shigeo; Hirata, Kozo: J. Antibiot. 1976, 29 (9), 950—3 (Eng.)
cf. C. A. 85, 154048P, 1976

12、Japan. Kokai 76 104 040、14 sep. 1976, Appl. 76 11, 881, 06 Feb. 1976; 4 pp. kcf. C. A. 86 47292n, 1977

13、Japan. Kokai 77, 10, 425 (CL. A61K31/70),26 Jan. 1977, Austra1 ian Appl.
75, 2,949 11 Jul. 1975
cf C:A.88,27820W (1978)

14、Shigco Kiyooka: Nippon Nogei Kagaku Kaishi 34, 170—3, 1960

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

cf. C. A. 54, 17927c 1960
15、U. S. Patent. 2,436,659, Feb. 24, 1948
16、Proc. Indiana. Acad. Sei. 57, 92—6, 1948
cf. C. A. 43, 4644b, 1949
17、C. L. Mcbltretter and C. E. Rist.: J. of Agricutural and Food chem. 1, 779—83, 1953
18、G. C. Mustakas, P. L. slotter R. L. Zipf:
Industrial and Engineering chem. 46, 427—34, 1954
19、U. S. Patent 2 809 989 Oct. 15 1957
20、Ezra L. Tolton and W. E. Reid: J. of Organic chem. 22,1104 1957
21、Japan 26,363(63), Dec. 16, Appl Jan. 16, 1961
22、F. Smich: J. Chem. Soc. 633—6, 1944
23、Helmut Zinner and Wolfgang Fischer, Chem. Ber. 89, 1503—7, 1956
24、R. J. Bose, et al.: J. Organic Chem. 26 1300—1, 1961
25、Fr. 1,433,273 (CL CO 7 d) March 25, 1966;
Japan Appl. May 19, 1964, 3 pp.
cf. C. A. 65, 20204h
26、Brit. 900977, July 11, 1962, Appl. Jan. 28, 1958
27、Brit. Patent 1,101,733 (CL CO7 d) 31. Jan. 1968
28、Yoshinobu Hirasaka, kenji Umemoto, Mitsuo Subegawa, and Isao Matsunaga: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 13 (6), 677—80 1965, (Eng.) cf. C. A. 63, 1965, 11685a.
29、Patentschrift 1068 239, (Ger) Nov 5, 1959

（上接66页）

出现症状，但亦有不表现症状者。我们曾在一例经左胸行贲门癌根治术中见到结肠脾曲在脾膈之间。除因癌肿产生进食梗阻外，无任何其他症状。本例根据病史及检查则可能系胃肠型感冒致肠功能紊乱而促使发生症状生。3.本综合征的诊断依据可参考：（1）发病前有明显肠功能紊乱的诱因；（2）腹痛程度与腹胀程度多一致；本病可呈间歇性反复发作；急骤发作者腹部多胀痛较剧，但除胀气外无其他腹部体征；（3）X线透视可见横结肠位于膈下，高度积气，上腹部有时有液气面而能除外机械性梗阻者；（4）本症在成人应与溃疡病、胆囊炎、胸膜炎等鉴别，在婴幼儿应与腹膜炎、机械性肠梗阻、特发性巨结肠等鉴别；（5）本征一般均采用保守治疗及病因治疗；温盐水灌肠可反复进行，也可试用跳跃或颤簸疗法，以期使横结肠位置复原。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net